

ASMA

Paulo de Tarso Castanheira

Médico, Diretor do Ambulatório de Clínica Médica do Hospital Municipal da Cidade de Riachinho/MG

Realizado entre julho a novembro de 2006

RESUMO

O objetivo deste artigo é discutir alguns fatos dos imunomoduladores modernos que podem ser úteis para o tratamento da asma. Outro objetivo importante é o de dissipar mitos que possam ter impacto negativo no uso dessas drogas pelo clínico. O foco inicial está em imunomoduladores estimuladores que podem conduzir à acentuação da resposta normal das células imunocompetentes. A asma é uma doença inflamatória crônica, que representa um problema de saúde pública com altos números de óbitos e elevado impacto socioeconômico. A patologia é caracterizada pela fase imediata, mediada pela resposta aguda de células inflamatórias, e a tardia, que é responsável pela resposta com envolvimento de células específicas do sistema imunológico. Atualmente, os principais tipos de fármacos utilizados no tratamento da asma são os broncodilatadores e agentes antiinflamatórios, que aliviam os sintomas de broncoespasmo e diminuem a inflamação das vias aéreas. Entretanto, terapias com esses medicamentos não são totalmente eficazes e provocam efeitos adversos. A escassez de fármacos seguros e o baixo acesso da população carente aos tratamentos utilizados estimulam a busca de novas substâncias potencialmente úteis no tratamento da asma. Produtos homeopáticos, como o medicamento imunomodulador Canova®, objeto deste trabalho, representam um grande potencial farmacológico contra asma, uma vez que podem fornecer moléculas diversas com mecanismos específicos para tratamento e controle da patologia. A busca por terapias mais eficientes e específicas para o processo asmático possui um papel importante para a descoberta de novas terapias contra a asma.

Unitermos: Asma, inflamação crônica, imunomoduladores, medicamento homeopático, medicamento Canova.

Introdução

Asma é uma doença inflamatória crônica caracterizada por hiper-responsividade (HR) das vias aéreas inferiores e por limitação variável do fluxo aéreo, reversível espontaneamente ou com tratamento, manifestando-se clinicamente por episódios recorrentes de sibilância, dispnéia, aperto no peito e tosse, particularmente à noite e pela manhã, ao despertar. Resultam de uma interação entre genética, exposição ambiental e outros fatores específicos que levam ao desenvolvimento e à manutenção dos sintomas (Busse e Lemanske, 2001; Cookson, 1999; Kumar, 2001).

Prevalência

Segundo a Global Initiative for Asthma (Gina) existem mais de 300 milhões de asmáticos no mundo. Esse Grupo estima que no ano de 2025 a população urbana irá aumentar de 45 a 59%. Assim, serão adicionados mais 100 milhões de asmáticos na população mundial. A maior incidência ocorre nos países mais industrializados.

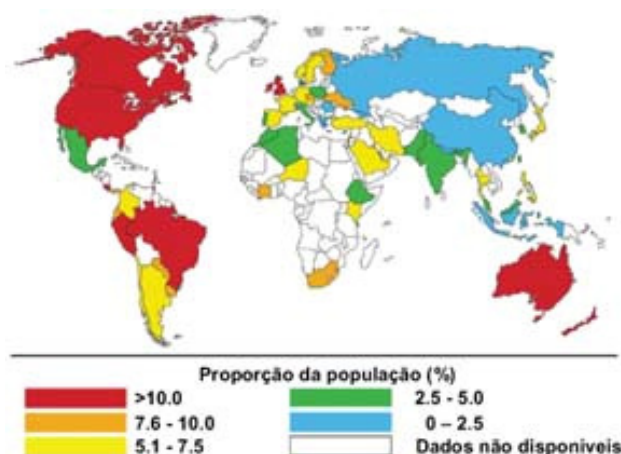


Figura 1. Perfil da prevalência de asma clínica no mundo (adaptado de Bousquet et al., 2005).

Patologia da asma

O desenvolvimento da asma pode ser definido por duas fases características: a fase imediata (ou aguda) e a fase tardia, onde a resposta imunológica adaptativa está em evidência (Rang et al., 2004).

Fase imediata

A fase imediata é a resposta inicial aos estímulos irritantes que atuam sobre os receptores de fibras sensoriais (colinérgicas) presentes no músculo liso das vias aéreas, glândulas produtoras de muco e brônquios. Os estímulos, que provocam tosse, bronco constrição e aumento da produção de muco, estão relacionados com infecções respiratórias e agentes exógenos, como poluentes, fumaça de cigarro, alérgenos e ar frio (Howarth, 1997; Rang et al., 2004).

A interação do alérgeno com o organismo leva ao reconhecimento do antígeno por células apresentadoras de antígenos (APC), como os macrófagos teciduais (MØ) e as células dendríticas (CD). Quando o antígeno é um microrganismo, este possui componentes conservados em sua estrutura chamados de *padrões moleculares associados ao patógeno* (PAMP) que são essenciais no seu processo de reconhecimento (Wagner & Roth, 1999; Bochner & Busse, 2004; Rang et al., 2004).

Um dos principais exemplos de PAMP é o lipopolissacarídeo bacteriano (LPS) que está intimamente ligado ao desencadeamento da resposta inicial do ataque de asma (Wagner & Roth, 1999; Bochner & Busse, 2004; Singh & Schwartz, 2005). O LPS, uma endotoxina bacteriana, é constituinte da membrana externa de bactérias Gram-negativas e possui uma potente capacidade de estimular a resposta imunológica (Liu, 2002).

Uma vez ocorrida a interação do antígeno com as glicoproteínas presentes nos receptores expressos nas APC, uma série de respostas é iniciada ativando as principais citocinas pró-inflamatórias imediatas, como o fator de necrose tumoral (TNF- α), interleucina 1 (IL-1). Essas citocinas aumentam a permeabilidade vascular, permitindo a exsudação de líquido contendo outros mediadores inflamatórios, quimiotaxinas, expressão de moléculas de adesão (selectinas e integrinas), formação de bradicinina e fatores de transcrição pró-inflamatórios (NF- κ B e AP-1) - (Wagner & Roth, 1999; Rang et al., 2004; Leath et al., 2005).

As primeiras células a chegarem ao local afetado são os neutrófilos, sendo seu recrutamento o primeiro sinal do início à resposta inflamatória. Essas células liberam leucotrienos do tipo LTB₄ (agente quimiotático), induzem a ciclooxigenase do tipo 2 (COX-2) e a lipooxigenase do tipo 5 (LOX-5) - enzimas envolvidas na produção de eicosanóides e leucotrienos - aumentam a expressão da opsonina C3b e são capazes de produzir espécies reativas de oxigênio (ERO) envolvidas na lesão tecidual (Wagner & Roth, 1999; Rang et al., 2004; Lazaar & Panettieri, 2004). Em seguida, mastócitos, células endoteliais e plaquetas são ativadas. A interação do alérgeno com a IgE (anticorpo envolvido na resposta alérgica) é capaz de promover a desgranulação dos mastócitos e, conseqüentemente, a liberação de histamina, PGD₂ e dos cisteinil-leucotrienos LTC₄ e LTD₄, todos potentes espasmógenos.

Ao mesmo tempo, a interação do alérgeno com as plaquetas pode promover a produção de tromboxano A₂ (TXA₂) e fator de agregação plaquetária (PAF). Assim como a histamina, o TXA₂ e o PAF também possuem ação espasmógena na musculatura brônquica. As células endoteliais aumentam a secreção de óxido nítrico (NO) que provoca o relaxamento do músculo liso subjacente, aumentando ainda mais a permeabilidade vascular e causando efeitos citotóxicos (Wagner & Roth, 1999; Rang et al., 2004; Lazaar & Panettieri, 2004; Redington, 2006).

A prévia sensibilização do indivíduo, a predisposição genética e outros fatores, criam um estado alérgico no organismo favorecendo a interação da IgE circulante com seus receptores presentes nas células B (células de memória), M \emptyset , mastócitos, monócitos, APC e eosinófilos (Wong & Koh, 2000). Esta interação amplifica a liberação de espasmógenos e outros mediadores capazes de ativar as células T auxiliares tipo 2 (Th2) e promover a diferenciação das células B. Em paralelo, há a indução de eosinofilia (aumento do número de eosinófilos), produção de fibroblastos e remodelagem tecidual com aumento de recrutamento de neutrófilos e hiperresponsividade.

As várias citocinas e quimiotaxinas liberadas em resposta ao primeiro estímulo atraem os leucócitos, principalmente eosinófilos e células T, para a área inflamatória. A presença excessiva de eosinófilos e linfócitos promovem a fase tardia da asma, onde células da resposta imunológica específica estão envolvidas.

Fase tardia

Esta etapa é constituída de uma reação inflamatória progressiva, apresentando características especiais como a presença de linfócitos Th2, células B e eosinófilos em maiores proporções. O desbalanceamento de citocinas do tipo Th2/Th1 promove o acontecimento desta fase. As células Th2 produzem citocinas inflamatórias (como por

exemplo, a IL-5) que são capazes de amplificar a sua própria proliferação, de células B e eosinófilos, dando início ao ciclo de ativação novamente.

Na fase tardia ocorre à deposição de matriz extracelular, aumento da massa de células da musculatura lisa brônquica, hiperplasia das glândulas produtoras de muco e remodelagem tecidual. A deposição de matriz leva ao edema pulmonar, aumento na secreção de muco e espessamento das vias aéreas contribuindo na lesão tecidual com perda de epitélio e alteração nas propriedades mecânicas das vias aéreas (Lazaar & Panettieri, 2004; Luster & Tager, 2004; Epstein, 2006).

Morbidade

A asma é importante causa de morbidade em pacientes de todas as idades. A magnitude da doença em uma comunidade pode ser medida por indicadores que refletem a interferência na qualidade de vida do doente, como internações hospitalares, consultas ambulatoriais, falta à escola ou ao trabalho, entre outros.

Morbidade hospitalar

A asma tem um grande impacto na vida da criança e da família. É alto o número de crianças asmáticas que procuram o serviço de emergência e com freqüente necessidade de internação. Chatkin et. al. (2000), analisando as consultas de pronto-socorro no sul do Brasil, mostraram que 31% das crianças asmáticas haviam procurado o pronto-socorro no último ano, 57% tinham consultado médico e 26% foram internadas.

A asma tem reconhecida periodicidade sazonal, fenômeno que se reflete na morbimortalidade. Há nítido reflexo de internações hospitalares por asma em todas as idades no período compreendido entre os meses de maio a setembro/outubro.

Morbidade ambulatorial

Avaliações sobre a proporção de atendimentos ambulatoriais, outro parâmetro para estudar o impacto da asma em uma comunidade, na demanda dos serviços de saúde, são de difícil execução.

Camargos e Profeta (2003) estudaram 560 crianças entre 4 e 14 anos de idade do ambulatório de pneumologia de um centro de Minas Gerais, atendidas no período de abril de 1996 a dezembro de 2000. Constataram que 42,7% dessas crianças haviam sido internadas nos últimos 12 meses e que 92,7% haviam procurado atendimento em serviços de emergência.

Desse modo, pode-se dizer que a asma é responsável por grande parte da demanda aos serviços de saúde, ocupando a atenção do trabalhador de saúde, tanto em nível hospitalar quanto ambulatorial.

Diagnóstico funcional

Espirometria

São indicativos de asma (Busse e Lemanske, 2001; Rees, 2005; Isaac, 1998 (A) e 1998 (B)):

- Obstrução das vias aéreas caracterizada por redução do VEF1* (inferior a 80% do previsto) e da relação VEF1/ CVF** (inferior a 75% em adultos e a 86% em crianças);
- Obstrução do fluxo aéreo que desaparece ou melhora significativamente após o uso de broncodilatador (aumento do VEF1 de 7% em relação ao valor previsto e 200 ml em valor *absolute*, após inalação de beta-2 de curta duração); limitação ao fluxo aéreo sem resposta ao broncodilatador em teste isolado não deve ser interpretada como obstrução irreversível de vias aéreas;
- Aumentos espontâneos de VEF1 em 20% no decorrer do tempo ou após o uso de corticóides (30 a 40 mg/dia VO***, por 2 semanas) excedendo 250 ml.

Pico de fluxo expiratório (PFE)

O PFE é importante para o diagnóstico e o controle da asma. A variação diurna do PFE pode ser utilizada para documentar a obstrução do fluxo aéreo. São indicativos de asma (Cookson, 1999; Vollmer, Osborne e Buist, 1998).

- Aumento de pelo menos 15% do PFE após inalação de um broncodilatador ou um curso oral de corticóide (Vollmer, Osborne e Buist, 1998);
- Variação diurna no PFE maior que 20% (diferença entre a maior e a menor medida do período) considerando medidas feitas pela manhã e à tarde, ao longo de um período de 2 a 3 semanas (Fleming e Crombie, 1987).

Imunomoduladores

Conceito:

Nos últimos anos a imunologia que é a ciência que estuda a defesa do organismo, vem sendo mais estudada e conhecida contribuindo de maneira importante para elucidar o mecanismo de várias doenças e conseqüentemente o modo de tratá-las.

A biologia molecular que analisa o modo das moléculas funcionarem e a genética médica que hoje está descobrindo o genoma humano elucidando como age cada gene, também vem avançando rapidamente conseguindo trazer uma luz para doenças até hoje desconhecidas. Qualquer doença provoca no organismo reações do seu sistema de defesa (imunologia). Este sistema, portanto, está ligado a resistência da pessoa, agindo de forma mais adequada quando há equilíbrio e saúde. Na asma, por exemplo, o estímulo irritante responsável pela infecção ataca diretamente o sistema imunológico debilitado dificultando as defesas naturais.

*VEF1: volume de ar expirado forçadamente no primeiro segundo

**CVF: capacidade vital forçada

***VO: via oral

Todas as viroses, doenças bacterianas, fúngicas e inflamatórias despertam no organismo da pessoa a reação do seu sistema imunológico. Isto é feito principalmente através dos linfócitos que são células inflamatórias e que levam mensagens a todo o organismo. Estas mensagens são responsáveis por todo o processo de inflamação que indica que nosso corpo está se defendendo. É por isso que ocorre o avermelhamento, o calor, o inchaço, a formação de secreções e também a febre. É por isso também que em doenças internas os exames ficam alterados demonstrando sinais de infecção e/ou inflamação.

É impossível sobreviver sem o sistema imunológico, porém paradoxalmente ele é responsável pela maioria dos sinais e sintomas da doença.

Nos processos alérgicos, por exemplo, a pessoa rejeita uma determinada substância e o sistema imunológico provoca a urticária, coceira, descamação e assim por diante.

Nesta nova era da medicina, podemos contar com os imunomoduladores que são remédios ativos na cadeia do sistema imunológico. Sendo assim eles vão agir propriamente auxiliando o organismo numa defesa mais adequada evitando os efeitos indesejáveis que surgem devido à inflamação e o broncoespasmo.

O imunomodulador irá tornar a resposta pelos linfócitos mais eficiente, contribuindo com a formação de maior quantidade de citocinas que são os agentes principais da defesa. A terapia antiasmática moderna ainda engloba estudos que objetivam a diminuição do processo antiinflamatório, tais como inibidores de TNF- α , inibidores de prostaglandinas, moduladores de citocinas e anticorpos monoclonais anti-IgE.

É interessante enfatizar que o desenvolvimento destas drogas só foi possível porque a tecnologia atual trouxe maior conhecimento à área em questão decifrando todos os passos utilizados na resposta imunológica aos diversos tipos de doenças.

Eles também serão eficazes para tratar todas as imunodeficiências genéticas ou não, e doenças auto-imunes como vitiligo e lupus eritematoso sistêmico entre outros. Desta forma estamos caminhando no 3º milênio para utilização de drogas inteligentes que agredem cada vez menos e que são mais eficientes na cura da doença à medida que aprimoram e recuperam as defesas naturais do organismo humano.

Agentes Imunoterápicos na Prática Clínica

Imunomoduladores Estimulantes

A resposta imunológica é uma seqüência complexa e extremamente regulada de eventos envolvendo vários tipos celulares e substâncias solúveis. É deflagrada quando um antígeno penetra no organismo, ou quando ocorre transformação celular. O antígeno entra em contato com uma classe especializada de células, denominadas **células apresentadoras de antígenos (APC)**. As respostas à maioria dos antígenos de natureza protéica só podem começar após captação, processamento e apresentação do antígeno por uma APC. A razão disso é que as células T (linfócitos T) só reconhecem antígenos que estão ligados a proteínas do **complexo principal de**

histocompatibilidade (MHC) sobre as superfícies das células. Existem duas classes diferentes de proteínas MHC, cada uma, reconhecida por uma das duas principais subpopulações de linfócitos T. As proteínas de **classe I do MHC** são expressas por praticamente todos os tipos de células somáticas e utilizadas para apresentar substâncias às **células T CD8**, das quais a maioria é citotóxica. Por conseguinte, praticamente qualquer tipo celular pode apresentar antígenos às células T citotóxicas e assim, atuar como alvo de uma resposta citotóxica. Por outro lado, as proteínas de **classe II do MHC** são apenas expressas por **macrófagos** e alguns outros tipos celulares e são necessárias para a apresentação do antígeno às **células T CD4** – a subpopulação de linfócitos que inclui a maioria das células auxiliares. Como a ativação das células auxiliares é necessária para praticamente todas as respostas imunológicas, as APC que exibem proteínas da classe II desempenham um papel fundamental no controle destas respostas. Assim, as principais APC são os macrófagos – fagócitos vorazes que podem captar facilmente antígenos particulados e apresentar, simultaneamente, vários antígenos diferentes, um em cada uma de suas numerosas proteínas MHC de superfície. Além de apresentadora de antígenos, os macrófagos ativados também secretam **citocinas**, como o **TNF- α** e **IL-1**, que controlam a proliferação, diferenciação e função efetora dos linfócitos¹.

Os macrófagos localizam-se nos tecidos (histiócitos) e derivam de um leucócito sanguíneo circulante, denominado monócito. O tempo de sobrevivência de um macrófago tecidual é de aproximadamente dois a quatro meses. Durante este período de tempo, alguns macrófagos permanecem imóveis, enquanto outros vagueiam incessantemente por movimento amebóide. Em ambos os casos, a célula realiza uma coleta contínua de seu meio circulante através do processo de pinocitose. Toda vez que se depara com certos estímulos, a célula sofre um processo conhecido como **ativação do macrófago**, caracterizado por rápido aumento no metabolismo, motilidade e atividade fagocítica. Os macrófagos ativados são ligeiramente maiores e mais eficazes na destruição de bactérias e outros patógenos. Muitas proteínas novas são sintetizadas com o processo de ativação, incluindo a **óxido nítrico-sintase** induzível, cujo produto (NO) desempenha importante papel na função bactericida dos macrófagos. Os macrófagos ativados são fagócitos ávidos que engolfam quaisquer partículas estranhas ou restos celulares com os quais entram em contato e secretam especificamente uma enorme variedade de substâncias biologicamente ativas nos tecidos circulantes. Até o momento foram identificados mais de 100 produtos secretados pelos macrófagos. Alguns produtos como a lisozima, os componentes do complemento e o peróxido de hidrogênio, exibem atividade antimicrobiana. Outros, como as elastases e colagenases, atuam ao liquefazer e remodelar a matriz extracelular; esta ação facilita a migração celular e ajuda o processo de cicatrização. Os macrófagos também secretam numerosas citocinas, que influenciam o crescimento e a atividade de outros tipos celulares. Portanto, através de dois tipos de interações reguladoras: apresentação de antígenos e sinalização por citocinas com os linfócitos, os macrófagos desempenham um papel crucial na iniciação e coordenação de quase todo tipo de **resposta imunológica adquirida**, além de ser o principal componente celular da **imunidade inata** (ou natural)

Imunomodulador Homeopático

Imunomodulador Canova®

Os resultados da terapêutica da asma dependem de fatores que se relacionam ao indivíduo e ambiente que o cerca. Quanto aos aspectos individuais, há que se considerar a compatibilidade da condição clínica e psicológica do paciente com o tratamento proposto, principalmente no pequeno paciente, e os efeitos desse tratamento no desenvolvimento da vida. No que diz respeito aos aspectos ambientais, as características do *modus vivendi* e a história familiar.

O tratamento da asma geralmente inclui a aplicação de mais de um dos métodos terapêuticos. A combinação destes métodos visa obter índices maiores de resultados positivos, com perdas anatômicas menores e maior preservação da função pulmonar e, principalmente, menor toxicidade.

A maior falha do tratamento convencional é devido à resistência às drogas. Esta resistência ocorre, entre outros fatores, pela descontinuidade do tratamento em decorrência de intensos efeitos colaterais apresentados, e mais grave ainda é o fenômeno de resistência a múltiplas drogas.

A atuação do medicamento imunomodulador Canova®, sobre esses pacientes, promove a adesão ao tratamento pela melhora persistente, tão importante ao tratamento pela continuidade de efeitos mais seguros e eficazes.

O medicamento imunomodulador Canova®

O medicamento Canova é um produto de formulação homeopática que se caracteriza por diluições dinamizadas de *Aconitum napellus* + associações, todas descritas nas principais Farmacopéias Homeopáticas Internacionais, entre elas a brasileira, alemã e norte-americana.

O medicamento Canova é produzido de acordo com uma formulação específica, já patenteada pela Canova do Brasil Ltda.

Sua técnica de produção é baseada nos princípios ditados por Hahnemann, criador da Homeopatia, que é amplamente usada pela medicina européia há mais de duzentos anos e que responde atualmente por 40% do mercado americano, para ficarmos apenas no mundo dito ocidental, no qual vivemos. São matrizes homeopáticas as quais são adicionadas em uma seqüência sinérgica, multiplicando o efeito terapêutico desse complexo medicamentoso nos moldes homeopáticos através de uma técnica chamada succussão, seguidas de diluição, formando assim um medicamento específico e inovador.

Indicações clínicas para o medicamento homeopático Canova

O medicamento homeopático Canova é caracterizado como um imunomodulador estimulante, conforme se demonstrou claramente nos estudos científicos realizados em diversas Universidades Brasileiras. Deve ser utilizado em patologias nas quais o sistema imunológico esteja comprometido ou quando seja requerida uma ação mais efetiva desse sistema. Várias são as situações médicas em que o sistema imunológico se encontra afetado, como, apenas para citar alguns exemplos, em casos de parasitoses, doenças infecciosas e inflamatórias e quadros neoplásicos. Nestas situações clínicas é comum que o organismo aumente a produção de uma

substância denominada Fator de Necrose Tumoral (FNT- α), a qual passa a ter efeito tóxico sobre o organismo, produzindo um quadro médico dramático e de conclusão, via de regra fatal, chamado caquexia. Uma das ações mais potentes do medicamento Imunomodulador Canova® é justamente a de regularizar a produção desta substância, também conhecida como TNF-alfa, entre outros fatores.

Estudos científicos explicam a ação do medicamento Canova®

O medicamento Imunomodulador Canova® começou a receber estudos científicos e sistemáticos de Universidades Brasileiras a partir de 1997. Duas linhas de pesquisas foram iniciadas então:

- a) em um lado se estudava como o medicamento tinha sua ação;
- b) de outro lado se pesquisava sua segurança.

Tarefas foram distribuídas em diversos centros de pesquisas. Assim foi demonstrado que o medicamento Canova não tem DL 50, nem genotoxicidade ou mutagenicidade. Satisfez-se assim a preocupação com a segurança. Consuetaneamente foram iniciadas pesquisas que explicassem como o medicamento funciona e percebeu-se que sua ação central se dá sobre uma célula do sistema imunológico, chamada macrófago. Estas células são encontradas em todo o corpo humano (p.ex.: pele, vísceras, vasos sanguíneos, pulmões, tecidos de preenchimento) e são células de defesa. Observou-se que o medicamento homeopático Canova atua nos macrófagos, induzindo a mudança do estado de repouso em que se encontram para se tornarem células ativadas. Seu metabolismo se torna mais intenso, elas se tornam maiores, ao tempo em que também atuam ativando outras células do sistema imunológico, ou as substituindo funcionalmente quando ausentes.

Também foram demonstradas as alterações metabólicas que ocorrem nos macrófagos, confirmando que, frente ao medicamento Canova, a célula de defesa que se encontra em repouso é ativada, modulando então, as respostas otimizadas do sistema imunológico, justificando assim, a melhora clínica dos pacientes, mesmo naqueles que em estado terminal ou de grande toxicidade pelas doenças, conseguem reagir e obter recuperação com qualidade de vida. Explica também porque a medicação deve ser de uso constante, já que macrófagos, como a maioria das células do sistema imunológico, têm vida curta.

Objetivo

O objetivo geral deste Estudo é avaliar a eficácia do medicamento imunomodulador Canova® quanto aos paradigmas de evolução de episódios de asma em portadores desta doença atendidos em ambulatório de Clínica Médica da cidade de Riachinho/MG.

Desenho do Estudo

Foram acompanhadas 57 crianças/adolescentes portadoras de asma, todas do sexo masculino e com idade entre 7 a 16 anos de idade, durante 90 dias entre os meses de julho a novembro de 2006, e assim classificados:

Classificação da gravidade da asma

Classificação	N=57	%	Controle	%	Canova	%
Persistente leve	15	26%	8	14%	7	12%
Persistente moderada	18	32%	9	16%	9	16%
Persistente grave	24	42%	12	21%	12	21%

O presente estudo foi discutido com a diretoria clínica do Hospital Municipal de Riachinho/MG e aprovado pelo Comitê de ética do referido Hospital.

Todos os responsáveis (pai e/ou mãe) dos pacientes envolvidos assinaram termo de adesão ao protocolo de Estudo, depois de devidamente esclarecidos dos termos do estudo.

Foi aplicado, em todos os personagens o teste abaixo para se definir a classificação da asma:

Questionário aplicado:

1. Tem ou teve episódios recorrentes de falta de ar (dispnéia)?
2. Tem ou teve crises ou episódios recorrentes de chiado no peito (sibilância)?
3. Tem tosse persistente, particularmente à noite ou ao acordar?
4. Acorda por tosse ou falta de ar?
5. Tem tosse, sibilância ou aperto no peito após atividade física?
6. Apresenta tosse, sibilância ou aperto no peito após a exposição a alérgenos como mofo, poeira domiciliar e animais, ou a irritantes como fumaça de cigarro e perfume, ou após resfriados, ou alterações emocionais como riso ou choro?
7. Usa alguma medicação quando os sintomas ocorrem?
8. Há alívio dos sintomas após o uso de medicação?
9. Tem antecedentes familiares de doenças alérgicas ou de asma?
10. Tem ou teve sintomas de doenças alérgicas (especialmente rinite ou dermatite)?

Foram usados os seguintes critérios para a classificação para asma:

Classificação da gravidade da asma

Sintomas	Intermitente	Persistente leve	Persistente moderada	Persistente grave
Sintomas	Raros	Semanais	Diários	Diários ou contínuos
Despertares noturnos	Raros	Mensais.	Semanais	Quase diários
Necessidade de beta-2 (para alívio)	Rara	Eventual	Diária	Diária
Limitação de atividades		Presente nas exacerbações	Presente nas exacerbações	Persistente
Exacerbações	Raras	Afetam as atividades e o sono	Afetam as atividades e o sono	Frequentes
VEF 1 ou PFE	> 80% do predito	> 80% do predito	60 a 80% do predito	< 60% do predito
Variação VEF1 ou PFE	<20%	20 a 30%	> 30%	> 30%

VEF1: Volume de ar expirado forçadamente no primeiro segundo; PFE: Pico de Fluxo expirado.

Foram feitas avaliações mensais durante três meses de função pulmonar (VEF1 e PFE)

Todos os personagens controle foram tratados com:

- Corticóide inalatório é 250 mcg, a cada 12 horas.
- Teofilina de liberação lenta de 12/12 horas
- Corticóide oral, prednisona, em dose de 10 mg/dia.

Os personagens Canova foram tratados apenas com o medicamento imunomodulador Canova nas seguintes apresentações e posologia:

- **Inalante:** 3 ml do medicamento sem diluição em nebulizações de duração de 4 minutos de 8/8 horas.
- **Gotas:** 10 gotas sublinguais 4 vezes ao dia.

Classificação do estado de controle do paciente com asma

	Controlado	Parcialmente controlado (pelo menos 1 em qualquer semana)	Não controlado
Sintomas diurnos	Nenhum ou mínimo	2 ou mais por semana	3 ou mais presentes em qualquer semana
Despertares noturnos	Nenhum	Pelo menos 1	
Necessidade de medicamentos de resgate	Nenhuma	2 ou mais por semana	
Limitação de atividades	Nenhuma	Presente em qualquer momento	
PFE ou VEF1	Normal ou próximo do normal	<80% do predito	
Exacerbação	Nenhuma	1 ou mais por ano	

VEF1: Volume de ar expirado forçadamente no primeiro segundo; PFE: Pico de Fluxo expirado.

Resultados:

O tratamento com o medicamento Imunomodulador Canova® reduziu significativamente o número de crises: 53 por cento sem crises no primeiro mês, para 77 por cento sem crises no terceiro mês, diminuindo também o número de eosinófilos no sangue.

O índice de agravamento do quadro com internações Hospitalares foi:

Índice de hospitalização

Hospitalização	Grupo controle	Grupo tratado - Canova
Sim	40,5%	8,6%
Não	59,5%	91,4%

Conclusão:

O provável mecanismo de ação do medicamento imunomodulador Canova® ocorre por bloqueio na produção de citocinas IL-2 e IL-4 de células T ativadas, que contribuem

para a resposta inflamatória; *downregulation* da resposta IgE alérgeno específica; além do efeito imunomodulador, melhorando as defesas do organismo. A ação do medicamento Canova® no bloqueio da IL-2 ocorre pós transcrição, inibindo a síntese protéica sem afetar a expressão do gene da IL-2. A administração do medicamento Canova® reduz os níveis de anticorpos IgE circulantes. Quando da utilização de doses adequadas do medicamento Canova®, a quantidade de anticorpos antiidiótipos aumenta, ligam-se a IgE, removendo-a da circulação. Outro possível mecanismo está relacionado a *downregulation* do receptor Fc-gIIB na sinalização de linfócitos B.

Em conclusão, o medicamento imunomodulador Canova® é eficaz em crianças e adolescentes com asma persistente, seja ela leve, moderada ou grave.

Referências Bibliográficas

- Busse, W.W.; Lemanske, R.F. "Asthma" *N Engl J Med*, 344:350-62,2001
- Bousquet J, Lockey R, Malling, HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases.
- A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol*. 1998; 102 (Pt 1):558-62
- Camargos, P.A.M., Profeta, S.C. "Tratamento de manutenção da asma persistente à admissão em ambulatório de pneumologia pediátrica" *J Pediatría*. 79(3):233-8,2003
- Chatkin, M. et al. "Fatores de risco para consultas em pronto socorro para crianças asmáticas no sul do Brasil", *Rev.Saúde Pública*. 34 (5): 491-8, 2000
- Cookson, W. "The alliance of genes and environment in asthma and allergy" *Nature* 402(suppl): B5-B11, 1999
- Isaac – The International Study of Asthma and Allergies in Childhood Steering Committee. "Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhino conjunctivitis, and atopic eczema." *Lancet*. 351:1225-32, 1998 (A)
- _____. "Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms" *Eur Respir J*. 12:315-35, 1998(B)
- Kumar, R.K. "Understanding airway wall remodeling in asthma: a basis for improvement in therapy" *Pharm & Therap*. 91; 93-104, 2001
- Lima HC. Imunologia clínica dos imunomoduladores. In: Lima HC, ed. *Tópicos em Imunoterapia Clínica*. São Paulo: Segmento Farma; 2004. p.121-32
- Lopes, L. et al. Phagocytosis, endosomal/lysosomal system and other cellular aspects occurring during macrophage activation by Canova medication". UFPR;; 2005 Published by *Elsevier Ltd*.
- Piemonte, M.R. et al Analysis of IL-2, IFN γ and TNF α production, $\alpha 5 \beta 1$ integrins and actins filaments distribution in peritoneal mouse macrophages treated with homeopathic medicament; *Journal of Submicroscopic, Cytology and Pathology*; 34(3), 255-263, 2002, UFPR.
- Rees, J. "ABC of asthma. Prevalence" *BMJ* 331(7514); 443-5,2005
- Vollmer, W.M., Osborne, M.L., Buist, A.S. "20-years trends in the prevalence of asthma and chronic airflow obstruction in an HMO". *Am J Respir Crit Care Med*. 157:1079-84, 1998

